






**SOLID FOAMED ACTIVE SUBSTANCE PREPARATIONS**




**Patent number:** WO9809616  
**Publication date:** 1998-03-12  
**Inventor:** BREITENBACH JOERG [DE]; BAUMGARTL HORST [DE]  
**Applicant:** BASF AG [DE]; BREITENBACH JOERG [DE]; BAUMGARTL HORST [DE]  
**Classification:**  
- **international:** A61K9/20  
- **european:** A61K9/12B; A61K9/20P; A61K31/00; A61K31/167; A61K31/192; A61K31/277; A61K31/401; A61K31/4422; A61K31/522; A61K31/60P5; C08J9/12B  
**Application number:** WO1997EP04550 19970821  
**Priority number(s):** DE19961035676 19960903

**Also published as:**

 EP0932393 (A1)  
 US6150424 (A1)  
 DE19635676 (A1)  
 EP0932393 (B1)  
 TR9900447T (T2)

more &gt;&gt;

**Cited documents:**

 EP0240904  
 EP0694376  
 EP0240906

**Abstract of WO9809616**

The invention concerns solid foamed active substance preparations based on thermoplastically processed polymers obtained by extruding an active-substance-containing melt of one or a plurality of polymers which is impregnated and expanded with a volatile, physiologically harmless expanding agent.

---

Data supplied from the **esp@ceret** database - Worldwide



**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :</b> <b>A61K 9/20</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/09616</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 12. März 1998 (12.03.98)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP97/04550 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 21. August 1997 (21.08.97) <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 196 35 676.8      3. September 1996 (03.09.96)      DE <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 7a, D-68199 Mannheim (DE). BAUMGARTL, Horst [DE/DE]; Im Münchfeld 33, D-55122 Mainz (DE). <b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AL, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, GE, HU, IL, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
<b>(54) Title:</b> SOLID FOAMED ACTIVE SUBSTANCE PREPARATIONS <b>(54) Bezeichnung:</b> FESTE GESCHÄUMTE WIRKSTOFFZUBEREITUNGEN <b>(57) Abstract</b> <p>The invention concerns solid foamed active substance preparations based on thermoplastically processed polymers obtained by extruding an active-substance-containing melt of one or a plurality of polymers which is impregnated and expanded with a volatile, physiologically harmless expanding agent.</p> <b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Feste geschäumte Wirkstoffzubereitungen auf Basis thermoplastisch verarbeitbarer Polymere, erhältlich durch Extrusion einer wirkstoffhaltigen Schmelze eines oder mehrerer Polymere, welche mit einem flüchtigen, physiologisch unbedenklichen Treibmittel imprägniert und expandiert wird.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshjan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Feste geschäumte Wirkstoffzubereitungen

## Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft feste, partiell oder vollständig geschäumte Wirkstoff-Formen auf Basis thermoplastisch verarbeitbarer Polymere.

10 Weiterhin betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoff-Formen.

Es ist allgemein bekannt, daß geschäumte Kunststoffe, durch Extrusion von flüchtigen Treibmitteln enthaltenden Schmelzen hergestellt werden können.

Weiterhin ist beispielsweise aus der EP-A 240 904 bekannt, feste Arzneiformen durch Extrusion wirkstoffhaltiger Polymerschmelzen mit anschließender Formgebung herzustellen.

20

Schnell freisetzende Arzneiformen werden in der Regel dadurch erzielt, daß durch die Verwendung von unlöslichen aber quellbaren Sprengmitteln eine schnelle Desintegration der Arzneiform herbeigeführt wird.

25

Eine schnelle Freisetzung kann bei Arzneiformen, die nach dem Verfahren der Schmelzextrusion erhalten werden, auch durch Einsatz relativ niedermolekularer, wasserlöslicher thermoplastischer Polymere als Matrixpolymere erzielt werden. Nachteilig daran ist aber, daß bei Verwendung solcher Polymere häufig Probleme bezüglich der Lagerstabilität der fertigen Arzneiformen aufweisen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, wirkstoffhaltige Zubereitungen zu finden, die nach dem wirtschaftlich attraktiven Verfahren der Schmelzextrusion erhalten werden können und eine gezielte Freisetzung des Wirkstoffs ermöglichen.

Demgemäß wurden die eingangs definierten Wirkstoff-Formen gefunden. Weiterhin wurden Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoff-Formen gefunden.

Die erfindungsgemäßen festen geschäumten Wirkstoffzubereitungen können als Wirkstoffe alle Substanzen enthalten, die sich unter den Verarbeitungsbedingungen unzersetzt in die Polymerschmelze einarbeiten lassen.

Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise:

- Acebutolol, Acetylcystein, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Alprazolam, Albumin, Alfalcaldol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, 5 Amikacin, Amiloride, Aminoessigsäure, Amiodarone, Amitriptyline, Amlodipine, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbinsäure, Aspartam, Astemizole, Atenolol, Azemetacin, Beclometason, Benscerazid, Benzalkonium Hydroxid, Benzocain, Benzoessäure, Betametason, Bezafibrate, Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexin, 10 Bromocriptine, Budesonide, Bufexamac, Buflomedil, Buspiron, Coffein, Campher, Captopril, Carbamazepine, Carbidopa, Carbo-  
platin, Cefachlor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixime, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefuroxime, Chlor-  
amphenicol, Chlorhexidine, Chlorpheniramine, Chlortalidone, Cho-  
line, Ciclosporin, Cilastatin, Cimetidine, Ciprofloxacin, Cisa-  
pride, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulanic Acid, Clomibramine, Clonazepam, Clonidine, Clotrimazole, Clozapin, Codeine, Colestyr-  
amine, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproterone, Desoges-  
trel, Dexamethasone, Dexpanthenol, Dextromethorphan, Dextropro-  
20 poxiphen, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodeine, Dihy-  
droergotamine, Dilthiazem, Diphenhydramine, Dipyridamole, Dipy-  
rone, Disopyramide, Domperidone, Dopamine, Doxocyclin, Enalapril, Enrofloxacin, Ephedrine, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamine, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposide, Eucalyptus  
25 Globulus, Famotidine, Felodipine, Fenofibrate, Fenoterol, Fenta-  
nyl, Flavin Mononucleotide, Fluconazole, Flunarizine, Fluorouracil, Fluoxetine, Flurbiprofen, Flutamid, Furosemide, Gemfibrozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamine, Glipizide, Glycyrrhiza  
Glabra, Guaifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hy-  
30 drochlorothiazide, Hydrocodone, Hydrocortisone, Hydromorphon, Hy-  
droxytetracyclin, Ipratropium Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, In-  
domethacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbide Dinitrate, Isosorbide  
Mononitrate, Isotredinoin, Ketotifen, Ketoconazole, Ketoprofen, Ketorolac, Labetalon, Lactulose, Lecithin, Levocarnitine,  
35 Levodopa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levothyroxine, Lido-  
caine, Lipase, Lisinopril, Loperamide, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesterone, Menthol, Methotrexate, Methyldopa, Methyl-  
prednisolone, Metoclopramide, Metoprolol, Miconazole, Midazolam, Minocycline, Minoxidil, Misobrostol, Morphine, Multivitamins and  
40 Minerals, Nystatin, N-Methylephedrine, Naftidrofuril, Naproxen, Neomycin, Nicardipine, Nicergoline, Nicotinamide, Nicotine, Nico-  
tinic Acid, Nifedipine, Nimodipine, Nitrendipine, Nizatidine, Norethisterone, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriphthylamine, Ofloxa-  
cin, Omeprazole, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantoprazol,  
45 Pantothenic Acid, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Pheno-  
barbital, Phenoxifylline, Phenylephrine, Phenylpropanolamin, Phe-  
nytoim, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod, Pravastatin, Prazo-

pam, Prazosin, Prednisolone, Prednison, Proglumetacin, Propafenone, Propranolol, Pseudoephedrine, Pyridoxine, Quinidine, Ramipril, Ranitidine, Reserpine, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutoside, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicyl Acid, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolactone, Sucralfate, Sulbactam, Sulfamethoxazole, Sulpiride, Tamoxifen, Tegafur, Tenoxicam, Teprenone, Terazosin, Terbutaline, Terfenadine, Theophylline, Thiamine, Thiapropionsäure, Ticlopidine, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolone Acetonide, Triamterene, Trimethoprim, Troxerutin, Uracil, Valproic Acid, Vancomycin, Verapamil, Vitamine E, Volinic Acid, Zidovudine, Zotepin.

Auch Vitamine lassen sich erfindungsgemäß formulieren. Dazu gehören die Vitamine der A-Gruppe, der B-Gruppe, wobei neben B1, B2, B6 und B12 sowie Nicotinsäure und Nicotinamid auch Verbindungen mit Vitamin B-Eigenschaften verstanden werden, wie z. B. Adenin, Cholin, Pantothersäure, Biotin, Adenylsäure, Folsäure, Orotsäure, Pangamsäure, Carnitin, p-Aminobenzoessäure, myo-Inositol und  $\alpha$ -Liponsäure. Weiterhin Vitamine der C-Gruppe, D-Gruppe, E-Gruppe, F-Gruppe, H-Gruppe, I- und J-Gruppe, K-Gruppe und P-Gruppe.

Ganz besonders bevorzugte Wirkstoffe sind erfindungsgemäß Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Phenazon, Flurbiprofen, Captopril, Nifedipin, Acetylcystein, Naftidrofuryl, Verapamil und Furosemid.

Als Wirkstoffe kommen auch Pflanzenschutzmittel, andere Biocide oder veterinärmedizinische Substanzen in Betracht.

30

Als thermoplastisch verarbeitbare Polymere für die Polymermatrix kommen erfindungsgemäß amorphe, thermoplastische Polymere in Betracht.

35 Als Polymere eignen sich vor allem wasserlösliche, thermoplastisch verarbeitbare Homo- oder Copolymere des N-Vinylpyrrolidons oder Gemische solcher Polymeren. Die Polymeren weisen üblicherweise Glasübergangstemperaturen im Bereich von 80 bis 190, bevorzugt 90 bis 175°C auf. Geeignete Homopolymere sind beispielsweise Polymere mit K-Werten nach Fikentscher im Bereich von 10 bis 30. Geeignete Copolymere können als Comonomere ungesättigte Carbonsäuren, z.B. Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure, Itaconsäure, sowie deren Ester mit Alkoholen mit 1 bis 12, vorzugsweise 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, ferner Hydroxyethyl- oder Hydroxypropylacrylat und -methacrylat, (Meth)acrylamid, die Anhydride und Halbestere der Maleinsäure- und Itaconsäure (wobei der Halbester vorzugsweise erst nach der Polymeri-

40

45

sation gebildet wird), oder Vinylmonomere wie N-Vinylcaprolactam, Vinylacetat, Vinylbutyrat und Vinylpropionat, enthalten oder auch Mischungen der genannten Comonomere. So eignen sich z.B. Terpolymere aus N-Vinylpyrrolidon, Vinylacetat und Vinylpropionat.

5

Bevorzugte Comonomere sind Acrylsäure und, besonders bevorzugt, Vinylacetat. Die Comonomere können in Mengen von 20 bis zu 70 Gew.-% enthalten sein. Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß Copolymere, welche aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrro-

10 lidon und 40 Gew.-% Vinylacetat erhalten werden.

Geeignete Polymere sind beispielsweise auch Homo- oder Copolymere des Vinylchlorids, Polyvinylalkohole, Polystyrol, Poly....rate, Polyhydroxybutyrate oder Copolymere aus Ethylen und Vinylacetat.

15

Weiterhin können die Wirkstoffzubereitungen auch Stärken, abgebaute Stärken, Casein, Pektin, Chitin, Chitosan, Gelatine oder Schellack als Matrixkomponenten enthalten, welche unter Zusatz von üblichen Weichmachern in der Schmelze verarbeitet werden

20 können.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Zubereitungen die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Farbstoffe und Stabilisatoren in Mengen bis zu ca. 50 Gew.-% enthalten. Diese und die im folgenden angegebenen Mengen sind jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung (= 100 %).

25

Als Füllstoffe seien z.B. die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silicium und Titan sowie Lactose, Mannit, Sorbit, Xylit, Pentaerythrit und seine Derivate genannt, wobei die Menge an Füllstoff bei ca. 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,2 bis 20 Gew.-% liegt.

30

Als Fließregulierungsmittel seien z.B. die Mono-, Di- und Triglyceride der langkettigen Fettsäuren wie C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäure, Wachse wie Carnaubawachs sowie die Lecithine genannt, wobei die Menge bei ca. 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-% liegt.

35

Als Weichmacher seien z.B. neben niedermolekularen Polyalkylenoxiden wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol und Polyethylpropylenglykol auch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerin, Pentaerythrit und Sorbit sowie Natriumdiethylsulfosuccinat, Mono-, Di- und Triacetat des Glycerin und Polyethylenglykolstearinsäureester genannt. Dabei liegt die Menge an Weichmacher bei ca. 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%.

40  
45

Als Schmiermittel seien z.B. Stearate von Aluminium oder Calcium sowie Talkum und Silikone genannt, wobei ihre Menge bei ca. 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-% liegt.

5 Als Stabilisatoren seien beispielsweise Lichtstabilisatoren, Antioxidantien, Radikalfänger und Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall genannt, wobei ihre Menge vorzugsweise bei ca. 0,01 bis 0,05 Gew.-% liegt.

10 Um die erfindungsgemäßen Zubereitungen herzustellen, kann die Wirkstoffkomponente entweder vorab mit dem Polymeren vermischt und anschließend extrudiert werden, oder aber im Laufe der Extrusion der treibmittelhaltigen Polymerschmelze zudosiert werden.

15 Die Mengenverhältnisse der einzelnen Komponente in der Zubereitung sind in weite Grenzen variierbar. Je nach Wirkdosis und Freisetzungsgeschwindigkeit des Wirkstoffs kann dessen Menge 0,1 bis 90 Gew.-% der Wirkstoffzubereitung betragen. Die Menge des Polymeren kann 10 bis 99,9 Gew.-% betragen. Zusätzlich können 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Hilfsstoffe enthalten sein.

Die Herstellung von vollständig geschäumten erfindungsgemäßen Wirkstoffzubereitungen erfolgt bevorzugt durch Extrusion einer  
25 Schmelze, welche neben einem oder mehreren Wirkstoffen eines oder mehrere thermoplastisch verarbeitbare Polymere sowie gegebenenfalls übliche Hilfsstoffe enthält, wobei die Schmelze mit flüchtigen, physiologisch akzeptablen Treibmittel imprägniert ist.

30 Als flüchtige, physiologisch akzeptable Treibmittel eignen sich gasförmige Treibmittel wie Kohlendioxid, Stickstoff, Luft, Edelgase wie beispielsweise Helium oder Argon, Chlorfluorkohlenwasserstoffe oder Distickstoffoxid (Lachgas), wobei Kohlendioxid und/oder Stickstoff bevorzugt werden.

35 Die Herstellung der Schmelze erfolgt vorzugsweise im Extruder, besonders bevorzugt in einem Zweisechneckenextruder. Das Mischen des oder die Wirkstoffe mit den Polymeren und gegebenenfalls weiteren Zusätzen kann vor oder nach dem Schmelzen der Polymeren  
40 nach den in der Technik üblichen Verfahren erfolgen. Besonders bei temperaturempfindlichen Wirkstoffen empfiehlt es sich, diese erst nach dem Schmelzen des Thermoplasten zuzugeben. Die Schmelze kann bei Temperaturen von 50 bis 200, vorzugsweise 100 bis 180°C erhalten werden, wobei sich die geeignete Temperatur vor allem  
45 nach der Glasübergangstemperatur des oder der Polymere richtet.



Üblicherweise wird man die Polymeren bei Temperaturen oberhalb ihrer Glasübergangstemperatur aufschmelzen.

Die Imprägnierung der Schmelze mit dem Treibmittel erfolgt vorzugsweise bei Drücken von 10 bis 300 bar, besonders bevorzugt 50 bis 200 bar. Unter diesen Bedingungen lösen sich in der Schmelze zwischen 1 bis 15 Gew.-% des Treibmittels.

Durch die Imprägnierung mit weichmachenden Treibmitteln wie beispielsweise CO<sub>2</sub> erniedrigt sich die Viskosität der Schmelze, sodaß die Extrusion der treibmittelhaltigen Schmelze bei niedrigeren Temperaturen als bei einer entsprechenden treibmittelfreien Schmelze erfolgen kann. Diese Eigenschaft der treibmittelhaltigen Polymerschmelze begünstigt die Einarbeitung thermolabiler Wirkstoffe.

Vorzugsweise wird die treibmittelhaltige Schmelze auf Temperaturen abgekühlt, die im Bereich von 0 bis 50°C über der Glasübergangstemperatur des treibmittelfreien Polymeren oder Polymerengemischs liegt.

Bei besonders temperaturempfindlichen Wirkstoffen empfiehlt sich die Zugabe zur Schmelze nach der Treibmittelzumischung und erfolgter Temperaturabsenkung.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einem einzigen Extruder mit unterschiedlichen Temperaturzonen durchgeführt werden. Bevorzugt wird jedoch eine Tandemextrusionsanlage bestehend aus zwei aneinandergesetzten Extrudern, wobei der erste Extruder, in dem das Aufschmelzen des Polymeren und die Treibmittelbeladung der Schmelze erfolgt, vorzugsweise ein Zweiwellenextruder mit guter Mischwirkung ist, und der zweite Extruder ein Einwellenextruder mit geringer Scherwirkung und hoher Kühlleistung ist.

Der aus der Extruderdüse austretende noch plastische Strang expandiert unter dem außerhalb des Extruders vorliegende Normaldruck zu einem Schaum.

Der Verschäumungsgrad der Wirkstoffzubereitung kann über die Menge des zugesetzten Treibmittels und die Extrusionstemperatur gesteuert werden. Ein hoher Verschäumungsgrad hat eine niedrigere Dichte und damit eine hohe Auflösungsgeschwindigkeit der Wirkstoffform zur Folge. Werden höhere Dichten gewünscht, so kann ein für die Zubereitung günstiger, hoher Treibmittelgehalt durch Entgasen unmittelbar zu dem Düsenpalt soweit abgesenkt werden, daß ein nur schwach aufgeschäumtes Produkt erhalten wird. Die geschäumte Wirkstoffzubereitung wird anschließend zu den jeweils

gewünschten Wirkstoff-Formen verformt, beispielsweise durch Pelletierung, Granulierung oder Tablettierung nach bekannten Verfahren.

- 5 Die festen, vollständig geschäumten Wirkstoffzubereitungen weisen üblicherweise Dichten im Bereich von 200 bis 1000 g/l, vorzugsweise 200 bis 800 g/l auf.

Eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens be-  
10 trifft die Herstellung von mehrschichtigen partiell oder vollständig geschäumten wirkstoffhaltigen Formen durch Koextrusion. Dabei werden mindestens zwei Massen, die jeweils mindestens eines der genannten thermoplastischen Bindemittel enthalten, von denen mindestens eine einen Wirkstoff enthält und von denen mindestens  
15 eine in der bereits geschilderten Weise mit einem gasförmigen physiologisch unbedeutlichen Treibmittel imprägniert ist, koextrudiert und anschließend zu oder gewünschten Darreichungsform verformt.

- 20 Vor der Koextrusion wird die Masse für jede Schicht der Wirkstoffform separat zubereitet. Zu diesem Zweck werden die jeweiligen Ausgangskomponenten in einem separaten Extruder unter den bereits für die vorstehende Verfahrensvariante geschilderten Bedingungen zu wirkstoffhaltigen Schmelzen verarbeitet. Dabei kann für jede  
25 Schicht unter jeweils materialspezifisch optimalen Bedingungen gearbeitet werden. Beispielsweise kann für jede Schicht eine unterschiedliche Verarbeitungstemperatur gewählt werden. Die jeweiligen Massen können beispielsweise auch mit unterschiedlichen Mengen an Treibmittel imprägniert werden, sodaß Schichten mit un-  
30 terschiedlichem Schäumungsgrad entstehen.

Die geschmolzenen oder plastischen Massen aus den einzelnen Extrudern werden in ein gemeinsames Koextrusionswerkzeug gefüllt, ausgeformt und ausgetragen. Die Form der Koextrusionswerkzeuge  
35 richtet sich nach der gewünschten Wirkstoff-Form. Beispielsweise sind Werkzeuge mit ebenem Austrittsspalt, sogenannte Breitschlitzwerkzeuge, und Werkzeuge mit kreisringspaltförmigen Austrittsquerschnitt geeignet. Die Düsenauslegung erfolgt dabei in Abhängigkeit von dem zur Anwendung kommenden polymeren Binde-  
40 mittel und der gewünschten Form.

Nach dem Austrag aus dem Koextrusionswerkzeug erfolgt eine Formung zu der gewünschten Wirkstoffform bzw. Arzneiform. Dabei kann eine Vielzahl von Formen je nach Koextrusionswerkzeug und Art der  
45 Formung erzeugt werden. Beispielsweise kann man aus einem Strang, der aus einem Breitschlitzwerkzeug austritt und der insbesondere zwei oder drei Schichten aufweist, durch Ausstanzen oder Aus-

schneiden z.B. mittels Glühdraht, offene Mehrschichttabletten herstellen. Alternativ können offene Mehrschichttabletten über ein Werkzeug mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt über einen Heißabschlag, d.h. durch zerschneiden bzw. Zerhacken des  
5 Stranges unmittelbar nach dem Austritt aus der Düse, oder vorzugsweise über einen Kaltabschlag, d.h. durch zerschneiden bzw. Zerhacken des Stranges nach zumindest teilweisem Abkühlen, separiert werden.

- 10 Geschlossene Wirkstoff-Formen, d.h. Formen, bei denen die wirkstoffhaltige Schicht vollständig von einer wirkstofffreien Schicht umgeben ist, erhält man insbesondere über ein Werkzeug mit kreisringspaltförmigem Austrittsquerschnitt durch Behandlung des Stranges in einer geeigneten Quetschvorrichtung, wie sie  
15 beispielsweise in den Figuren 1 und 2, die in den nachfolgenden Beispielen erläutert wird, gezeigt ist. Dabei ist es von Vorteil, wenn bei bereits abgekühlter Außenschicht die Innenschicht der Mehrschichttablette beim Eintritt in die Quetschvorrichtung noch plastisch verformbar ist. Auf diese Weise lassen sich ins-  
20 besondere Tabletten, vorzugsweise Oblong-Tabletten, Dragees, Pastillen und Pellets herstellen.

- Nach einer weiteren Verfahrensvariante können geschäumte wirkstoffhaltige Formen in der Weise hergestellt werden, daß man eine  
25 Schmelze, die neben einem oder mehrerer Wirkstoffen mindestens ein thermoplastisches Bindemittel umfaßt, extrudiert, die noch plastische Schmelze einer Formgebung unterwirft und dann die feste wirkstoffhaltige Form unter Druck mit einem der oben genannten gasförmigen Treibmittel imprägniert, beispielsweise in  
30 einem herkömmlichen Autoklaven bei Drücken im Bereich von 10 bis 300 bar, vorzugsweise 50 bis 200 bar und anschließend expandiert. Bei Entspannen auf Normaldruck expandiert die imprägnierte Form zu einer partiell oder vollständig geschäumten Form.

- 35 Der Grad der Schäumung richtet sich nach der Dauer des Imprägniervorgangs und ist beliebig einstellbar. Diese Verfahrensvariante eignet sich bevorzugt zur Herstellung von partiell geschäumten Formen, die eine äußere geschäumte Hülle und einen nicht geschäumten Kern aufweisen und somit ein stufenförmiges Freisetzungsprofil aufweisen.  
40

- Die geschäumten Formen können auch mit einem üblichen wirkstoffdurchlässigen Überzug versehen werden, sodaß auf einfache Weise flotierende Schwimmformen erhalten werden können. Solche Schwimm-  
45 formen können für pharmazeutische Zwecke oder auch für die veterinärmedizinische oder agrartechnische Produkte genutzt werden,

beispielsweise für die Herstellung langsam sinkenden Fischfutters.

Die erfindungsgemäß erhaltenen, festen, geschäumten Wirkstoffzubereitungen, die den Wirkstoff homogen dispergiert in der polymeren Matrix enthalten, lösen sich sehr schnell auf und ermöglichen so die schnelle Freisetzung des Wirkstoffs. Durch das erfindungsgemäße Verfahren können die geschäumten Wirkstoffzubereitungen auf einfache und wirtschaftliche Art erhalten werden. Vorteilhaft ist auch, daß durch die viskositätsreduzierende Wirkung des Treibmittels bei deutlich niedrigeren Temperaturen als ohne Treibmittel extrudiert werden kann, sodaß die Wirkstoffe weniger thermisch belastet werden.

#### 15 Beispiel 1

Eine Mischung aus 20 Gew.-% Ibuprofen und 80 Gew.-% eines Polymeren aus 60 Gew.-% N-Vinyl-pyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat mit einem K-Wert von 30 wurde in einem Zweisechneckenextruder bei 150°C aufgeschmolzen und bei einem Extruderinnendruck von 100 bar mit Kohlendioxid imprägniert, sodaß in der Schmelze 4 Gew.-% Kohlendioxid gelöst waren. In einem angeflanschten Einschneckenextruder wurde die treibmittelbeladene Schmelze auf 80°C abgekühlt und extrudiert. Durch den Austritt des Strangs in eine Normaldruckatmosphäre bei gleichzeitiger Abkühlung auf Raumtemperatur wurde eine feste geschäumte Wirkstoffzubereitung erhalten. Bei visueller Begutachtung unter einem Mikroskop zeigten die wirkstoffhaltigen Schäume in Wasser eine dreißigfach höhere Auflösungsgeschwindigkeit als eine entsprechende kompakte Wirkstoffform, die durch Extrusion in Abwesenheit des Treibmittels erhalten wurde.

#### Beispiel 2

Eine Mischung aus 26 Gew.-% Ibuprofen und 74 Gew.-% eines Copolymeren aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat mit einem K-Wert von 30 wurde in einem Zweisechneckenextruder bei 150°C aufgeschmolzen und extrudiert. Der noch thermoplastische Strang wurde nach dem in der EPA 240 906 beschriebenen Verfahren zu Oblong-Tabletten mit einem Tablettengewicht von 650 mg verformt, die anschließend in einem Autoklaven bei 40°C und einem Kohlendioxiddruck von 100 bar vier Stunden lang imprägniert wurden. Anschließend wurde entspannt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Freisetzungsgeschwindigkeit wurde mit einer Paddle-Apparatur nach USP XII bestimmt. Nach 30 min waren 85 % des Wirk-

stoffs freigesetzt. im Vergleich dazu waren bei analog hergestellten Oblong-Tabletten, die nicht imprägniert und geschäumt wurden, nach 30 min nur 40 % des Wirkstoffs freigesetzt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

## Patentansprüche

1. Feste, partiell oder vollständig geschäumte Wirkstoff-Formen,  
5       enthaltend mindestens ein thermoplastisches Polymer.
2. Wirkstoff-Formen nach Anspruch 1, enthaltend als thermopla-  
stisches Polymer ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrroli-  
don.
- 10   3. Wirkstoff-Formen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend einen  
Wirkstoff, der ausgewählt ist unter Ibuprofen, Ketoprofen,  
Flurbiprofen, Acetylsalicylsäure, Verapamil, Paracetamol,  
Nifedipin, Coffein, Captopril und Vitaminen oder Mischungen  
15       von zwei oder mehreren dieser Wirkstoffe.
4. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Formen gemäß einem  
der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine  
Schmelze, umfassend neben einem oder mehreren Wirkstoffen  
20       mindestens eine thermoplastisches Polymer und ein flüchtiges,  
physiologisch unbedenkliches Treibmittel, extrudiert und das  
expandierte Extrudat zu der gewünschten Wirkstoffform ver-  
formt.
- 25   5. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Formen gemäß eine der  
Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens  
zwei Schmelzen, die jeweils ein thermoplastisches Polymer um-  
fassen von denen wenigstens eine einem oder mehrere Wirk-  
stoffe enthält und von denen wenigstens eine ein physio-  
30       logisch undenkliches Treibmittel enthält, koextrudiert und  
das expandierte Extrudat zu der gewünschten Wirkstoffformen  
verformt.
- 35   6. Verfahren zur Herstellung von Wirkstoff-Formen gemäß einem  
der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine  
Schmelze, die neben einem oder mehreren Wirkstoffen mindes-  
tens ein thermoplastisches Bindemittel umfaßt, extrudiert,  
die noch plastische Schmelze einer Formgebung unterwirft, die  
feste Wirkstoff-Form unter Druck mit einem flüchtigen, phy-  
40       siologisch unbedenklichen Treibmittel imprägniert und an-  
schließend expandiert.
7. Wirkstoff-Formen, erhältlich nach dem Verfahren gemäß An-  
spruch 4.
- 45

8. Wirkstoff-Formen, erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 5.
9. Wirkstoff-Formen, erhältlich nach dem Verfahren gemäß Anspruch 6.
- 5

10

15

20

25

30

35

40

45

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 97/04550

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 240 904 A (BASF AG) 14 October 1987 cited in the application see claim 1; examples 3,4 ---	
A	EP 0 694 376 A (SEKISUI KASEIHIN KOGYO KK) 31 January 1996 see abstract ---	
A	EP 0 240 906 A (BASF AG) 14 October 1987 cited in the application -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 1997

Date of mailing of the international search report

15.01.98

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alvarez Alvarez, C



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/04550

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 240904 A	14-10-87	DE 3612212 A	15-10-87
		AU 587897 B	31-08-89
		AU 7141387 A	15-10-87
		CA 1308353 A	06-10-92
		CN 1022666 B	10-11-93
		CS 8702532 A	14-04-89
		DE 3780059 A	06-08-92
		HR 931379 A	31-10-96
		JP 2103892 C	06-11-96
		JP 8009551 B	31-01-96
		JP 62242630 A	23-10-87
		LT 2085 A	15-07-93
		SI 8710591 A	31-08-96
		SU 1731037 A	30-04-92
		US 4801460 A	31-01-89
-----			
EP 694376 A	31-01-96	JP 8039651 A	13-02-96
		CA 2155059 A	30-01-96
-----			
EP 240906 A	14-10-87	DE 3612211 A	15-10-87
		AU 590697 B	09-11-89
		AU 7140087 A	15-10-87
		CA 1303501 A	16-06-92
		CS 8702531 A	13-10-89
		FI 88577 C	10-06-93
		HR 931378 A	30-04-96
		JP 1977258 C	17-10-95
		JP 7008293 B	01-02-95
		JP 62240061 A	20-10-87
		KR 9405302 B	16-06-94
		NO 173588 C	05-01-94
		SI 8710590 A	31-08-96
		US 4880585 A	14-11-89
-----			

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. nales Aktenzeichen

PCT/EP 97/04550

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 240 904 A (BASF AG) 14.Oktober 1987 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1; Beispiele 3,4 ---	
A	EP 0 694 376 A (SEKISUI KASEIHIN KOGYO KK) 31.Januar 1996 siehe Zusammenfassung ---	
A	EP 0 240 906 A (BASF AG) 14.Oktober 1987 in der Anmeldung erwähnt -----	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8.Dezember 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15.01.98

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alvarez Alvarez, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 97/04550

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 240904 A	14-10-87	DE 3612212 A	15-10-87
		AU 587897 B	31-08-89
		AU 7141387 A	15-10-87
		CA 1308353 A	06-10-92
		CN 1022666 B	10-11-93
		CS 8702532 A	14-04-89
		DE 3780059 A	06-08-92
		HR 931379 A	31-10-96
		JP 2103892 C	06-11-96
		JP 8009551 B	31-01-96
		JP 62242630 A	23-10-87
		LT 2085 A	15-07-93
		SI 8710591 A	31-08-96
		SU 1731037 A	30-04-92
		US 4801460 A	31-01-89
-----			
EP 694376 A	31-01-96	JP 8039651 A	13-02-96
		CA 2155059 A	30-01-96
-----			
EP 240906 A	14-10-87	DE 3612211 A	15-10-87
		AU 590697 B	09-11-89
		AU 7140087 A	15-10-87
		CA 1303501 A	16-06-92
		CS 8702531 A	13-10-89
		FI 88577 C	10-06-93
		HR 931378 A	30-04-96
		JP 1977258 C	17-10-95
		JP 7008293 B	01-02-95
		JP 62240061 A	20-10-87
		KR 9405302 B	16-06-94
		NO 173588 C	05-01-94
		SI 8710590 A	31-08-96
		US 4880585 A	14-11-89
-----			